Lilly

2015年7月作成（第1版）

持効型GLP-1受容体作動薬

日本標準商品分類番号
87 2499

4960

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

TRULICITY® ATEOS®

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

承認番号	22700AMX00701
薬価収載	2015年8月
販売開始	**2015年9月**
国際誕生	2014年9月

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

【組成・性状】

販売名		トルリシティ皮下注0.75mgアテオス
形態		下記成分を充填した固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたキット製剤
成分・含量（1キット中）		デュラグルチド（遺伝子組換え） 0.75mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物 1.37mg
		無水クエン酸 0.07mg
		D-マンニトール 23.2mg
		ポリソルベート80 0.10mg
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）
pH		6.0～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」(13)の項参照］

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］
(2) 膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］
(4) 高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］
(5) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
3) 激しい筋肉運動
4) 過度のアルコール摂取者

2．重要な基本的注意

(1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
(2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
(3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
(4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
(6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［「薬物動態」の項参照］
(7) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］
(8) 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［「副作用」の項参照］
(9) 急性膵炎が発現した場合、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。
(10) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。
(11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「その他の注意」の項参照］
(12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
(13) 本剤は週1回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。

(14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(15) 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンのt_{max}が4～5.5時間遅延したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照] 類薬（エキセナチド）で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

4．副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象917例中272例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘57例（6.2%）、悪心56例（6.1%）、下痢53例（5.8%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

低血糖：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]

また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(2) 重大な副作用（類薬）

急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。

腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1]
循環器			心拍数増加[注2]	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック[注3]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1）外国臨床試験において報告された事象

注2）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた[1),2)]。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが[3)]、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった[4)]。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8．過量投与

(1) **徴候、症状**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。

(2) **処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9．適用上の注意

(1) 投与時

投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。

(3) 投与経路

本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) 保存時

1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

2) 室温で保存する場合は、14日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また30℃を超える場所で保存しないこと。

10．その他の注意

(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺C細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の12倍以上）[5)]。rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった[6)]。

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。
(3) 国内第Ⅲ相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は1.4%（13/910例）であった。

【薬物動態】

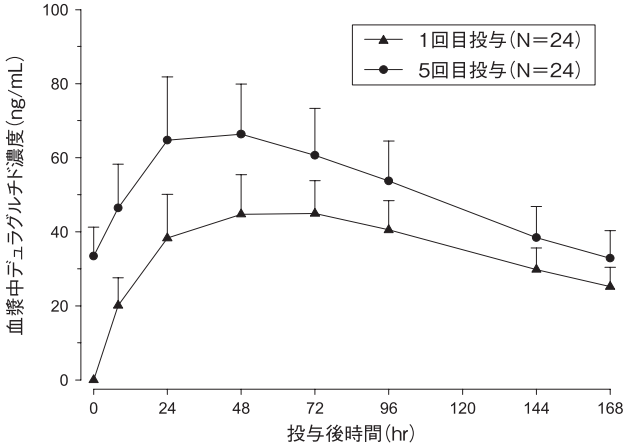
1．血漿中濃度

日本人2型糖尿病患者24例に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したとき、1回目及び5回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期（$t_{1/2}$）は4.5日（108時間）であり、投与5回目における$AUC_{0\text{-}168hr}$の累積係数は1.45であった。

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[7]。

本剤投与	N	$AUC_{0\text{-}168hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}注1）（hr）	$t_{1/2}$注2）（hr）	CL/F（L/hr）	Vz/F（L）
1回目	24	5860（21）	46.3（22）	50.33（45.87-94.67）	108（71.3-145）	0.0764（22）	11.9（24）
5回目	24	8570注3）（21）	67.7（24）	48.00（22.67-96.48）	108注3）（71.7-167）	0.0875注3）（21）	13.6注3）（35）

CL/F：見かけのクリアランス、Vz/F：見かけの分布容積
幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N＝23



≪日本人2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したときの1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値＋標準偏差）≫

日本人2型糖尿病患者14例に本剤1注）又は1.5mg注）を週1回5週間反復皮下投与した試験で、血漿中デュラグルチド濃度は本剤2回目投与後に定常状態に到達した[8]。

2．吸収（外国人での成績）

健康成人45例に3つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に本剤1.5mg注）を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ［$AUC_{0\text{-}\infty}$比（90%信頼区間）］は、上腕部で0.973（0.941、1.01）、大腿部で0.989（0.956、1.02）であった[9]。

健康成人に本剤0.75mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は65%であった[10]。

3．代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

4．腎機能障害患者（外国人での成績）

腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス＞80mL/min）16例、軽度腎機能障害患者（50＜クレアチニンクリアランス≦80mL/min）8例、中等度腎機能障害患者（30≦クレアチニンクリアランス≦50mL/min）8例、高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）8例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者（3ヵ月以上血液透析を受けている）8例に本剤1.5mg注）を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤の$AUC_{0\text{-}\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.20（1.06、1.35）、1.28（1.13、1.44）、1.14（1.00、1.29）及び1.12（0.995、1.26）であった。また、C_{max}の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.13（0.963、1.31）、1.23（1.05、1.43）、1.20（1.02、1.40）及び1.11（0.950、1.30）であった[11]。

5．肝機能障害患者（外国人での成績）

肝機能正常被験者11例、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）6例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）6例、高度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）3例に本剤1.5mg注）を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤の$AUC_{0\text{-}\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.774（0.649、0.922）、0.669（0.556、0.805）及び0.791（0.632、0.989）であった。また、C_{max}の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.791（0.654、0.957）、0.703（0.582、0.849）及び0.761（0.597、0.971）であった[12]。

6．高齢者（外国人での成績）

高齢2型糖尿病患者（29例、65～76歳）に本剤0.5注）、0.75又は1.5mg注）を週1回6週間反復皮下投与した試験を行った。

高齢2型糖尿病患者に本剤0.75mgを投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す[13]。

本剤投与	N	$AUC_{0\text{-}168hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}注1）（hr）	$t_{1/2}$注2）（hr）	CL/F（L/hr）	Vz/F（L）
1回目	11	4630（31）	37.7（33）	71.7（12.0-95.2）	－	－	－
6回目	11	6730（32）	51.6（30）	48.0（24.0-72.5）	131注3）（107-189）	0.111（32）	19.2注3）（19）

CL/F：見かけのクリアランス、Vz/F：見かけの分布容積
幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N＝9

母集団薬物動態解析（2型糖尿病患者487例、うち日本人152例）において、65歳未満及び65歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された[13]。

7．薬物相互作用（外国人での成績）

本剤とアセトアミノフェン[14]、リシノプリル[15]、メトプロロール[15]、ワルファリン[16]、メトホルミン[17]、ジゴキシン[18]、アトルバスタチン[19]、経口避妊薬[20]及びシタグリプチン[21]を併用した薬物相互作用試験の結果を下表に示す。

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比［90%信頼区間］	C_{max}比［90%信頼区間］	t_{max}差（hr）［90%信頼区間］
本剤1mg注）を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000mg注1）	1回目	22/22	0.88［0.85,0.92］	0.64［0.59,0.70］	1.00［0.73,1.73］
	4回目	22/21	1.05［1.01,1.08］	0.94［0.87,1.03］	0.02［−0.50,0.53］
	4回目2週後	22/21	1.00［0.96,1.03］	1.04［0.96,1.14］	−0.02［−0.50,0.09］
本剤3mg注）を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000mg注1）	1回目	8/8	0.89［0.83,0.95］	0.50［0.43,0.59］	2.15［1.02,3.97］
	4回目	8/6	1.13［1.05,1.23］	0.96［0.82,1.14］	0.97［0.00,1.48］
	4回目2週後	8/6	1.05［0.97,1.14］	0.97［0.82,1.14］	0.49［−0.03,1.02］
本剤1.5mg注）を単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル5～40mg	1回目	23/22	1.06［0.91,1.24］	0.95［0.81,1.12］	−0.50［−1.00,0.00］
	4回目	23/18	1.05［0.89,1.24］	1.02［0.86,1.21］	1.00［1.00,1.00］
メトプロロール100mg	単回	20/19	1.19［1.11,1.28］	1.32［1.20,1.45］	1.00［0.00,3.00］
ワルファリン10mg	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99［0.96,1.01］	0.78［0.74,0.83］	4.02［3.00,5.00］
R-ワルファリン		28/25	0.99［0.96,1.02］	0.86［0.82,0.90］	5.50［4.00,8.00］
メトホルミン速放性製剤	2回目	12/12	1.12［1.02,1.22］	0.88［0.80,0.98］	0.02［−0.05,1.03］
	4回目	12/11	1.15［1.05,1.26］	0.99［0.89,1.10］	−0.02［−1.03,1.02］
ジゴキシン0.25mg	1回目	21/21	0.96［0.88,1.03］	0.78［0.67,0.92］	0.50［0.00,1.50］
	2回目	21/20	0.96［0.89,1.04］	0.83［0.71,0.98］	0.50［0.00,0.50］
アトルバスタチン40mg	単回	27/27	0.79［0.75,0.82］	0.30［0.25,0.36］	－
経口避妊薬注2）	単回				
ノルエルゲストロミン注3）		19/14	0.90［0.83,0.98］	0.74［0.65,0.85］	2.00［0.00,2.00］
エチニルエストラジオール		19/14	0.99［0.90,1.09］	0.87［0.79,0.97］	0.30［0.00,2.00］
シタグリプチン100mg	1回目	28/29	1.01［0.86,1.17］	0.89［0.73,1.08］	0.50［0.00,1.02］
	2回目	28/27	0.93［0.79,1.09］	0.77［0.63,0.94］	0.50［0.00,1.00］

本剤投与：アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、本剤単回皮下投与又は週1回反復皮下投与2日後（約48時間後：本剤t_{max}に相当）に評価した。アセトアミノフェンは注1）参照。シタグリプチンは本剤投与1日後に評価した。
N：本剤非投与時／本剤併用投与時
AUC：$AUC_{0\text{-}24hr}$（ワルファリンとアトルバスタチンは$AUC_{0\text{-}\infty}$）
AUC比、C_{max}比：本剤併用投与時／本剤非投与時
t_{max}差：本剤併用投与時－本剤非投与時
注1）アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週1回4週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の2日後（約48時間後：本剤t_{max}に相当）、さらに本剤最終投与の2週間後に評価した。
注2）ノルゲストメート0.25mg（国内未発売）、エチニルエストラジオール0.035mg
注3）ノルゲストメートの活性代謝物

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

【臨床成績】

1．単独療法

(1) 用量反応試験[22]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者145例を対象に、本剤0.25[注]、0.5[注]、0.75mg又はプラセボを週1回12週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与12週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤0.75mg群−1.35±0.09%、プラセボ群−0.18±0.09%であり、本剤0.75mg群でより低下した（p＜0.001、t検定）。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬対照非盲検比較試験）[7]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者487例（本剤群：280例、プラセボ群：70例、リラグルチド群：137例）を対象とし、本剤0.75mg又はプラセボを週1回（二重盲検）、又はリラグルチド0.9mgを1日1回（非盲検）26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.43±0.05%、プラセボ群0.14±0.10%、群間差−1.57%（95%信頼区間：−1.79%、−1.35%）であった。またHbA1c変化量のリラグルチド群との群間差は−0.10%（95%信頼区間：−0.27%、0.07%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。

なお、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.39±0.06%、リラグルチド群−1.19±0.08%、群間差−0.20%（95%信頼区間：−0.39%、−0.01%）であった。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は52週までに、本剤群8/280例（2.9%）、リラグルチド群4/137例（2.9%）に認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

2．併用療法

(1) 実薬対照非盲検比較試験[23]

食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者361例（本剤群：181例、インスリングラルギン群：180例）を対象に、本剤0.75mgを週1回又はインスリングラルギンを1日1回26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.44±0.05%、インスリングラルギン群−0.90±0.05%であった。HbA1c変化量の群間差は−0.54%（95%信頼区間：−0.67%、−0.41%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリングラルギンに対する非劣性が示された。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤群47/181例（26.0%）、インスリングラルギン群86/180例（47.8%）に認められた。第三者の手助けを必要とした低血糖症は両群とも認められなかった。

体重のベースラインから26週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は本剤群−0.48±0.17kg、インスリングラルギン群0.94±0.17kgであった。

(2) 非盲検併用療法長期投与試験[24]

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤0.75mgを週1回52週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期からHbA1c及び空腹時血糖が低下し始め、52週間にわたって効果が持続した。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

非盲検併用療法長期投与試験の結果

併用薬	N	HbA1c[注1]（%）	低血糖症[注2]（%）
スルホニルウレア剤	131	−1.67±0.09	33.6
α-グルコシダーゼ阻害剤	65	−1.65±0.11	6.2
ビグアナイド系薬剤	61	−1.57±0.11	3.3
チアゾリジン系薬剤	66	−1.69±0.13	6.1
速効型インスリン分泌促進剤	71	−1.65±0.13	9.9

注1）ベースラインから52週までの変化量（平均値±標準誤差）
注2）52週間の発現割合

体重のベースラインから52週までの変化量（平均値±標準誤差）は、スルホニルウレア剤併用群0.10±0.24kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群−1.24±0.42kg、ビグアナイド系薬剤併用群−0.87±0.40kg、チアゾリジン系薬剤併用群1.02±0.35kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群0.04±0.26kgであった。

【薬効薬理】

1．作用機序

本剤はアミノ酸を置換したヒトGLP-1アナログと改変ヒトIgG4 Fc領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換によりDPP-4による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する[25]。本剤は膵β細胞のGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMP濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する[26]。

2．薬理作用

(1) 血糖降下作用

2型糖尿病患者に本剤0.3、1.0、3.0及び6.0mg[注]を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与3日目の空腹時及び食後血糖値が統計学的に有意に低下した[27]。

また、2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の7ポイント自己測定血糖値（毎食前及び食後2時間並びに就寝前）がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である7日間持続した[7]。

(2) グルコース応答性インスリン分泌作用

ラットインスリノーマ細胞株並びにラット及びカニクイザル由来の膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤はグルコース低濃度条件下ではインスリン分泌作用を示さず、高濃度条件下でインスリン分泌を亢進させた。また、GLP-1受容体拮抗薬によりこのインスリン分泌亢進作用は阻害された[28]。ラット[29]及びカニクイザル[30]を用いた*in vivo*グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した。

2型糖尿病患者に本剤1.5mg[注]を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第1相分泌（グルコース投与直後から10分後）及び第2相分泌（グルコース投与10分後から180分後）における血中インスリン濃度AUCは、プラセボ投与時に対して増加した[31]。（外国人での成績）

(3) グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度のAUC（食後0～3時間）は、ベースラインから低下した。（外国人での成績[32]）

(4) 胃内容排出遅延作用

2型糖尿病患者に本剤1.5mg[注]を週1回4週間皮下投与したシンチグラフィーを用いた試験において、胃内の残留放射能が50%減少するのにかかる時間（t_{50}）が約2時間遅延した。胃内容排出に対する影響（t_{50}）は、初回投与後が最も大きく、本剤の2、3及び4回目投与の2日後では初回投与に対してそれぞれ88%、87%及び84%に短縮した。（外国人での成績[17]）［アセトアミノフェンによる評価は「薬物動態」の「7. 薬物相互作用」の項参照］

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN）
Dulaglutide（Genetical Recombination）

本　質：デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド1、また48～275番目は改変型ヒトIgG4のFcドメインからなり、2、16、30、57、63及び64番目のアミノ酸残基がそれぞれGly、Glu、Gly、Pro、Ala及びAlaに置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約63,000）である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤0.75mg/0.5mL：2キット

【主要文献及び文献請求先】

1）社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
2）社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
3）社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4）社内資料：新生児ラットを用いた毒性試験
5）社内資料：ラットを用いた長期がん原性試験
6）社内資料：rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験
7）社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GBDP試験）
8）社内資料：日本人2型糖尿病患者における第Ⅰ相反復投与試験
9）社内資料：投与部位の影響を評価した試験
10）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
11）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
12）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験
13）社内資料：高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験
14）社内資料：アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験
15）社内資料：リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験
16）社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
17）社内資料：シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験
18）社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
19）社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験
20）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
21）社内資料：シタグリプチンとの薬物相互作用試験
22）Terauchi, Y. et al.：Endocrine Journal, **61**（10）, 949（2014）
23）社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GBDY試験）
24）社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GBDQ試験）
25）Glaesner, W. et al.：Diabetes Metab. Res. Rev., **26**, 287（2010）
26）社内資料：*in vitro*におけるLY2189265の活性
27）社内資料：日本人2型糖尿病患者における第Ⅰ相単回投与試験
28）社内資料：ラット及びカニクイザル由来膵島細胞におけるグルコース依存性インスリン分泌
29）社内資料：ラットのSGI試験におけるインスリン分泌作用
30）社内資料：カニクイザルのSGI試験におけるインスリン分泌作用
31）社内資料：第1相及び第2相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験
32）社内資料：外国人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大日本住友製薬株式会社　くすり情報センター
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
TEL：0120-034-389

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7-1-5
TEL：0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillyanswers.jp

Ⓡ：登録商標

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成28年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0964JJAP